

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

古川 希 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling and improves myocardial energy metabolism

（DPP-4阻害薬はSirt1を介してFGF21の発現を誘導し、心臓エネルギー代謝を改善させる）

Heart and Vessels, 2020

Nozomi Furukawa, Norimichi Koitabashi, Hiroki Matsui, Hiroaki Sunaga, Yogi Umbarawan, Mas Rizky A. A. Syamsunarno, Aiko Yamaguchi, Masaru Obokata, Hirofumi Hanaoka, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi,

論文の要旨及び判定理由

本研究は、糖尿病治療薬であるDPP-4阻害薬(DPP-4i)の心肥大・心不全病態における心保護効果についてその分子生物学的メカニズムの解析を行ったものである。野生型マウスに横行大動脈縮窄術(圧負荷:TAC)によって心不全病態モデルを作製し、DPP-4iの効果を心エコーやコンダクタンスカテーターによる詳細な心機能解析、ラジオアイソトープ(RI)による脂肪酸・糖の取り込みの計測、摘出した心臓組織からタンパクを抽出して病態に関与する因子の検討、蛍光免疫染色やヒト心臓線維芽細胞を用いた解析など、DPP-4iが心不全病態に寄与するメカニズムを多角的に検討していた。その結果、圧負荷によって増加した心重量や収縮効率・心収縮に必要なエネルギー源である脂肪酸の取り込みの低下が、DPP-4i投与によって有意に改善していた。また心臓エネルギー代謝を改善させる因子として、肝臓や脂肪組織で発現が多く脂肪酸・糖代謝に関与するサイトカインである線維芽細胞増殖因子FGF (Fibroblast Growth Factor) 21に着目するという新規性のある研究であった。本研究モデルマウスの心臓におけるFGF21の発現は、心筋細胞だけでなく特に間質の線維化領域において増加しており、FGF21が圧負荷というストレス応答に対しレスキュー作用がある可能性が示唆された。またDPP-4i投与により、心肥大や脂肪酸酸化、酸化ストレスを制御する因子であるSirt1が誘導されることも明らかとなった。また免疫染色でFGF21は間質の線維化領域で増加していたことから、心臓の構成細胞である心臓線維芽細胞に着目しDPP-4i刺激をしたところ、濃度依存性にFGF21・Sirt1の発現が共に誘導された。Sirt1の活性化剤刺激やsiRNAを用いた検討から、DPP-4i刺激によって心臓線維芽細胞においてSirt1が活性化され、その下流であるFGF21の発現を制御することが明らかとなった。本研究で明らかになったことの一つとして、心臓線維芽細胞と心筋エネルギー代謝との関係についてである。心臓の病的ストレス時のエネルギー代謝が、心筋細胞のみならず、心臓線維芽細胞によってもFGF21を介してコントロールされている可能性が示唆された。これまで線維化作用の印象が強かった心臓線維芽細胞が、圧負荷という病的ストレスに対してFGF21というエネルギー代謝因子を分泌し、脂肪酸・糖代謝改善を介した心筋細胞の収縮能改善に寄与するといったこれまでの心臓線維芽細胞の概念とは全く異なるもので、且つ今後の心不全の新規治療標的となりうる可能性を見出したと認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

(審査 令和2年12月22日)

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 眼科学分野担任	秋山 英雄	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 内分泌代謝学分野担任	山田 正信	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 腎臓・リウマチ内科学分野担任	廣村 桂樹	印

参考論文

1. Periostin-expressing cell-specific transforming growth factor- β inhibition in pulmonary artery prevents pulmonary arterial hypertension
2. Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise.

（様式6， 3頁目）

最終試験の結果の要旨

心不全課程におけるエネルギー代謝の変化についておよび心不全の原因と病態について
試問し満足すべき解答を得た。

（試験年月日） 令和 2 年 12 月 22 日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 循環器内科学分野担任	倉林 正彦	印
群馬大学教授（医学系研究科） 眼科学分野担任	秋山 英雄	印

試験科目

主専攻分野	循環器内科学	A
副専攻分野	眼科学	A